

Key transcription factors altered in multiple myeloma patients revealed by logic programming approach combining gene expression profiling and regulatory networks

Bertrand Miannay

Team 11, CRCINA
MeForBio team, LS2N

Stéphane Minvielle (CRCINA, Nantes), Florence Magrangeas (CRCINA, Nantes), Olivier Roux (LS2N, Nantes), Carito Guziolowski (LS2N, Nantes)

8 juin 2017



Remerciements



Sommaire

- 1 Introduction
 - Contexte
 - État de l'art
 - Notre approche
- 2 Coloration de graphe
- 3 Application
- 4 Conclusion

Un peu d'histoire

La mesure de l'expression des gènes

- 1977 : Northern blot : mesure de l'expression d'un gène.
- 1991 : Premières puces à ADN [1] : mesures de plusieurs gènes.
- **Démocratisation (coût et temps) au cours des 3 décennies.**
- Utilisation pour comparer des profils d'expression entre eux [2, 3].

Formalisation des connaissances biologiques

- Augmentation des connaissances sur les interactions entre entités biologiques et leurs rôles.
- Besoin de **formaliser** celles-ci selon les besoins en base de données.
 - ▶ Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) en 1995.
 - ▶ Gene Ontology (GO) project en 1998.
 - ▶ NCI-Nature Pathway Interaction Database (NCI-PID) en 2005.
 - ▶ Causal Bionet (CBN) en 2011, etc...

Utilisation de ces bases, en intégrant des données d'expression de gènes : Cumul des connaissances et des observations.

Intégration des données expérimentales avec des *pathways* : GSEA

Spécificités

- Approche proposée en 2005 [4] utilisant la base de données MSigDB.
- Un *pathways* \Rightarrow gènes/protéines réunis *a-priori* sur la base de leur implication dans les mêmes **voies biologiques** ou de leur **localisation génétique**.
- Classification des gènes basée sur la différence d'expression entre 2 populations à discriminer (généralement *p-value*).
- Identification des *pathways* sur-représentés via le score des gènes de ces *pathways*.
- Identification des **fonctions biologiques caractéristiques à une population**.

Inconvénients

- Les interactions entre les *pathways* ne sont pas considérées.
- Prend en compte les conséquences de la transcription des gènes (*forward assumption*) mais pas les causes de cette transcription (*backward assumption*).
- Identifie des *pathways* activés/inhibés mais pas les mécanismes à leur origine (**Causalité**).

Notre approche

Objectifs

- Confronter un **graphe de régulation** avec des **profils d'expression de gènes** par un **raisonnement logique**.
- En déduire l'état des autres éléments de ce graphe de régulation (protéines, complexes) pour chaque profil.
- Identifier des entités clés et leurs variations.
- Identifier des potentiels cibles thérapeutiques.

Spécificités

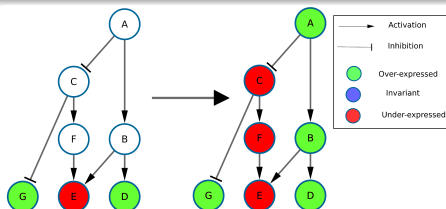
- Considère tous les *pathways* et leurs connexions.
- Intègre les interactions entre les gènes et les entités biologiques et leurs types (activation/inhibition).
- Raisonnement global : Effets et causes des variations d'expression des gènes
- Intègre l'information des gènes peu variants afin d'enrichir le modèle.
- Méthode implémentée en ASP (answer set programming) : IGGY [5]

Sommaire

- 1 Introduction
- 2 Coloration de graphe**
 - Formalisme
 - Règles de cohérences
 - Réparations
 - Prédications
- 3 Application
- 4 Conclusion

Formalisme

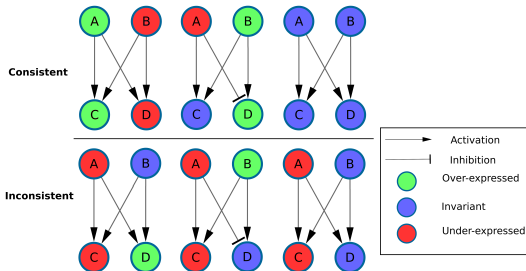
- Un réseau de régulation \Rightarrow Un graphe simple, orienté avec des arcs signés (+,-).
- Un nœud coloré \Rightarrow Un nœud associé à une coloration $\{+,-,0\}$.
- Des observations d'expression de gènes $\{+,-,0\} \Rightarrow$ Des nœuds colorés.
- Un graphe coloré \Rightarrow Un graphe dont chaque nœud est coloré.
- Un graphe coloré cohérent \Rightarrow un graphe coloré dont la coloration de chaque nœud respecte des **Règles de cohérences**.
 - ▶ Pour qu'une coloration soit valide, les colorations de tous les nœuds doivent être "expliquées".



- Input :
 - ▶ Un réseau de régulation
 - ▶ Des observations d'expression de gènes $\{+,-,0\}$
- Output : Des nœuds non-observés colorés : $\{+,-,0\}$.

Règles de cohérences

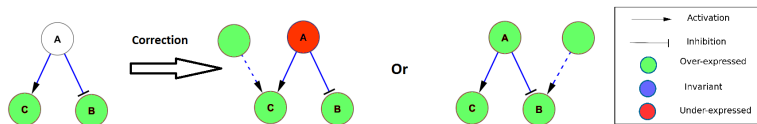
- Tous les *inputs* (nœuds sans prédécesseurs) sont cohérents.
- Les nœuds variants (+,-) ont à être expliqués par, au moins, un prédécesseur.
- Les nœuds invariants (0) doivent être expliqués par :
 - ▶ des prédécesseurs invariants.
 - ▶ 2 prédécesseurs dont l'effet se compense (un activateur, un inhibiteur).



Réparations

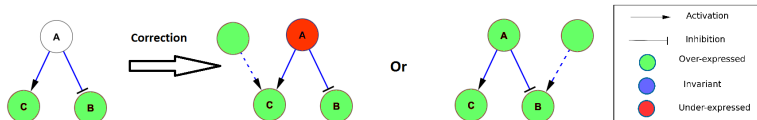
Réparations : *MCOS-repairs*

- S'il n'y a pas de solution cohérente.
- Le graphe ne suffit pas à expliquer toutes les colorations \Rightarrow Ajouter des **influences artificielles** pour expliquer des colorations
- Revient à minimiser le nombre de nœuds incohérents.
- Recherche des **ensembles minimaux de corrections du graphe (MCOS)** nécessaires pour rétablir la cohérence.



Prédictions

- Soit un graphe $G(V, E, \alpha)$, et un ensemble d'observation β .
- Il existe un ensemble S de colorations cohérentes de G avec ou sans réparations.
- Dans S , il peut y avoir pour un nœud n donné, **plusieurs signes possibles**.
- On peut associer à chaque couple (n,s) tel $s \in \{+, -, 0\}$ un booléen.
- Ce booléen sera True si la coloration s du nœud n est possible.



Couple	(A,+)	(A,-)	(A,0)	(B,+)	(B,-)	(B,0)	(C,+)	(C,-)	(C,0)
Booléen	True	True	False	True	False	False	True	False	False

Sommaire

1 Introduction

2 Coloration de graphe

3 Application

- Contexte et données
- Graphe généré
- Classification entre MC et NPC basée sur les prédictions
- Classification entre MC basée sur les durée de survie (OS)
- Comparaison avec les données biocliniques

4 Conclusion

Application sur le myélome multiple

Contexte

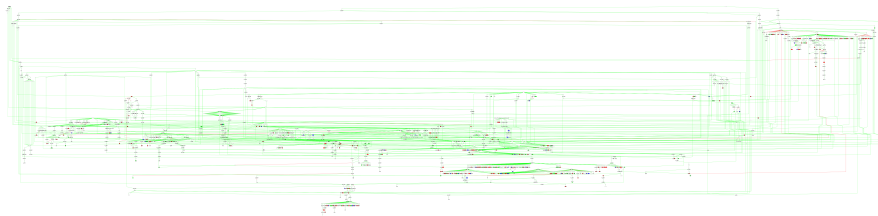
- Cancer touchant les plasmocytes, incurable malgré les importantes avancées dans les traitements [6, 7].
- Importante hétérogénéité intra et inter individus [8, 9].
- Besoin d'améliorer la caractérisation des patients atteints.

Données

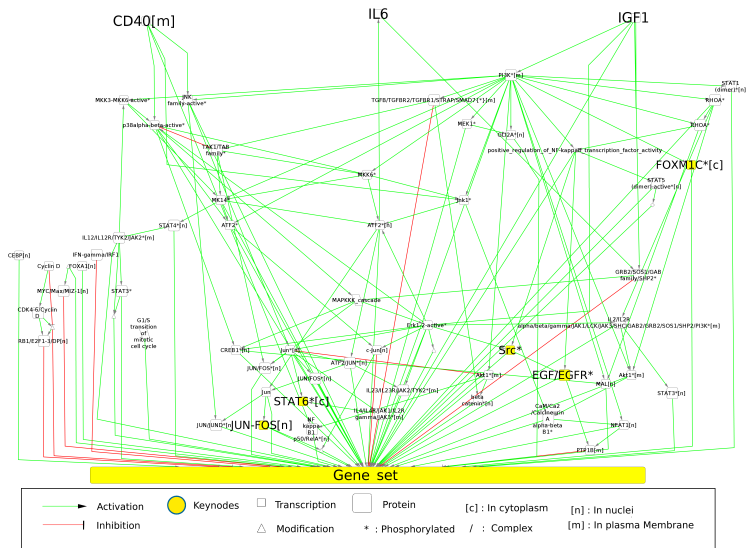
- **Données d'expression de gènes** (Puces Affymetrix à Exon) :
 - ▶ 602 patients atteints du myélome multiple (**MC**).
 - ▶ 9 individus normaux (**NPC**).
- Base de données de régulation : NCI-PID [10].
 - ▶ Base de données contenant information sur les phénomènes de transcription.
 - ▶ Génération du graphe connectant 3 voies de signalisation connues dans le MM (IL6/IL6-R, IGF1/IGF1-R et CD40) [11] avec les gènes variants.
 - ▶ Graphe généré de 2756 noeud et 3419 arcs.
 - ▶ **Compaction en un graphe de 596 noeud (529 gènes) et 960 arcs.**

Prédictions pour les 611 individus de l'état des **nœuds non-observés** avec IGGY.
Analyses sur les prédictions des nœuds non-observés des individus.

Grphe généré



Grappe généré après compaction



Classification entre MC et NPC basée sur les prédictions

Peut-on trouver des couples (nœuds signes) spécifiques aux individus MC ?

Classification entre MC et NPC basée sur les prédictions

Peut-on trouver des couples (nœuds signes) spécifiques aux individus MC ?

nœud	Signe	Frequence _{NPC}	Frequence _{MC}	p.val (Fisher)
JUN/FOS[n]	-	44,4%	95,6%	2.65E-005
FOXM1*[c]	-	22,2%	77,4%	7.97E-004
STAT6*[c]	-	22,2%	76,4%	1.05E-003
EGF/EGFR*[m]	+	55,6%	93,5%	2.08E-003
Src*	+	55,6%	93,5%	2.08E-003

TABLE : Comparaison des fréquences de colorations entre NPC et MC (5 meilleur p.val).

Classification entre MC et NPC basée sur les prédictions

Peut-on trouver des couples (nœuds signes) spécifiques aux individus MC ?

nœud	Signe	Frequence _{NPC}	Frequence _{MC}	p.val (Fisher)
JUN/FOS[n]	-	44,4%	95,6%	2.65E-005
FOXM1*[c]	-	22,2%	77,4%	7.97E-004
STAT6*[c]	-	22,2%	76,4%	1.05E-003
EGF/EGFR*[m]	+	55,6%	93,5%	2.08E-003
Src*	+	55,6%	93,5%	2.08E-003

TABLE : Comparaison des fréquences de colorations entre NPC et MC (5 meilleur p.val).

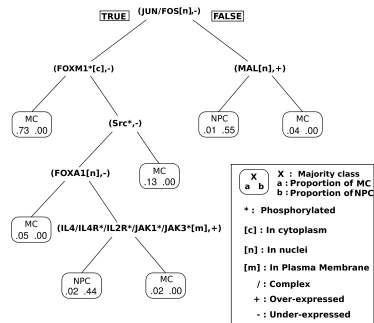


FIGURE : Arbre de décision basé sur les prédictions entre NPC et MM

Résultat des classification : JUN/FOS et FOXM1

Comparaison des 2 méthodes de classification

(JUN/FOS[n,-]) et (FOXM1*[c,-]) semblent être des marqueurs intéressants pour caractériser les MC.

(JUN/FOS[n,-])

- Équivalent à l'activité de la voie JUN/FOS.
- Rôle en induction de l'apoptose, survie cellulaire et prolifération.
- Identifié comme inhibée en MM[12].

(FOXM1*[c,-])

- Équivalent à la voie FOXM1.
- Rôle en tumorigenèse, apoptose, angiogénèse.
- Activation identifiée comme un facteur de mauvais pronostic[13].
- Individus avec prédiction de l'inhibition de la voie FOXM1 tendent à avoir une meilleur survie.

Classification entre MC basée sur les durée de survie (OS)¹

Est-ce que ces couples (nœuds signes) peuvent apporter une information pronostique ?
Étude sur 450 patients avec traitement homogène.

Classification entre MC basée sur les durée de survie (OS)¹

Est-ce que ces couples (nœuds signes) peuvent apporter une information pronostique ?
Étude sur 450 patients avec traitement homogène.

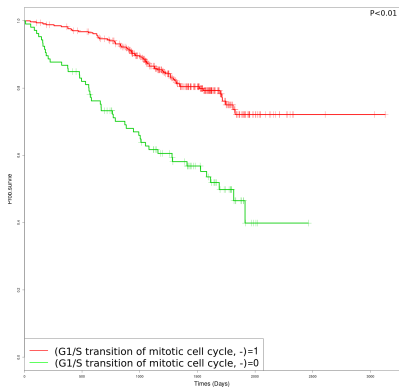


FIGURE : Courbe de survie des patients MC prédisant le couple (G1/S transition of mitotic cell cycle, -) et ceux sans

Classification entre MC basée sur les durée de survie (OS) ¹

Est-ce que ces couples (nœuds signes) peuvent apporter une information pronostique ?
Étude sur 450 patients avec traitement homogène.

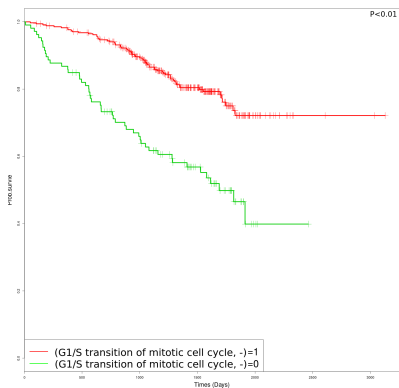


FIGURE : Courbe de survie des patients MC prédisant le couple (G1/S transition of mitotic cell cycle, -) et ceux sans

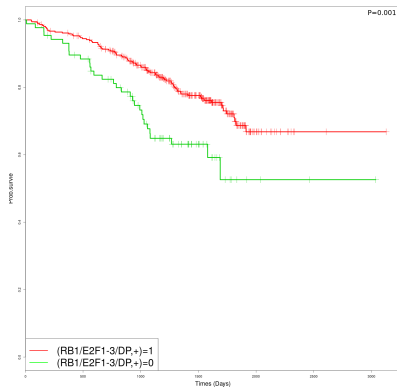


FIGURE : Courbe de survie des patients MC prédisant (RB1/E2F1-3/DP[n,+]) et ceux sans

1. Analyse menée par Loïc Campion

Résultat des classification intra-MC

(G1/S transition of mitotic cell cycle, -)

- Equivalent à la prolifération cellulaire
- Identifiée comme facteur de bon pronostic si inhibé
- L'activation de la prolifération constitue aussi un facteur de mauvais pronostic (non-gardé en modèle multivarié)
- Difficilement ciblable en visée thérapeutique

(RB1/E2F1-3/DP[n],+)

- Activation identifiée comme facteur de bon pronostic
- Equivalent à l'activité de la voie RB1
- Voie régulatrice du cycle cellulaire [14]
- Approches thérapeutiques visant à réactiver la voie RB1.

Comparaison avec les données biocliniques²

Est-ce que ces couples (nœuds signes) peuvent apporter une information pronostique différente de celle apportée par les données biocliniques ?

Comparaison avec les données biocliniques ²

Est-ce que ces couples (nœuds signes) peuvent apporter une information pronostique différente de celle apportée par les données biocliniques ?

TABLE : Analyse univariée des données biocliniques.

Paramètres	HR	95%CI	P.value
β_2 -microglobulin, mg/L ≥ 5.5 v < 5.5	2.03	1.35 - 3.05	0.001
t(4,14), Yes textitv no	3.19	2.08 - 4.89	< 0.01
del17p > 60 v ≤ 60	4.16	2.53 - 6.83	< 0.01

Comparaison avec les données biocliniques

Est-ce que ces couples (nœuds signes) peuvent apporter une information pronostique différente de celle apportée par les données biocliniques ?

TABLE : Analyse univariée des données biocliniques et des couples identifiés.

Paramètres	HR	95%CI	P.value
β_2 -microglobulin, mg/L ≥ 5.5 v < 5.5	2.03	1.35 - 3.05	0.001
t(4,14), Yes v no	3.19	2.08 - 4.89	< 0.01
del17p > 60 v ≤ 60	4.16	2.53 - 6.83	< 0.01
(G1/S transition of mitotic cell cycle, -), yes v no	0.33	0.22 - 0.47	< 0.01
(RB1/E2F1-3/DP[n],+), yes v no	0.49	0.33 - 0.75	0.001

Comparaison avec les données biocliniques

Est-ce que ces couples (nœuds signes) peuvent apporter une information pronostique différente de celle apportée par les données biocliniques ?

TABLE : Analyse multivariée des données biocliniques et des couples identifiés.

Paramètres	HR	95%CI	P.value
β_2 -microglobulin, mg/L ≥ 5.5 v < 5.5	1.53	0.99 - 2.35	0.056
t(4,14), Yes v no	2.41	1.49 - 3.90	< 0.01
del17p > 60 v ≤ 60	3.16	1.80 - 5.56	< 0.01
(G1/S transition of mitotic cell cycle, -), yes v no	0.47	0.30 - 0.72	< 0.01
(RB1/E2F1-3/DP[n],+), yes v no	0.58	0.36 - 0.93	0.025

Comparaison avec les données biocliniques

Est-ce que ces couples (nœuds signes) peuvent apporter une information pronostique différente de celle apportée par les données biocliniques ?

Modèle pronostique sur données biocliniques : 3 paramètres

- log-likelihood : -496.62
- P.value : 10^{-7}
- AIC (Akaike information criterion) : 999.2

Modèle pronostique sur données biocliniques et couples identifiés : 5 paramètres

- log-likelihood : -486.90
- P.value : $< 10^{-10}$
- AIC : 983.8

Comparaison des 2 modèles

- $AIC_{5p} < AIC_{3p}$
- P.value 3 paramètres vs 5 paramètres : $< 10^{-4}$

Sommaire

- 1 Introduction
- 2 Coloration de graphe
- 3 Application
- 4 Conclusion**

Conclusions

Classification NPC vs MC

- Identification de 2 nœuds (JUN/FOS[n,-] et (FOXM1*[c,-] comme spécifiques aux MM
- Équivalent à l'activité des 2 voies de signalisations JUN/FOS et FOXM1
- Voies connues dans le MM

Classification sur la survie

- Identification de la prolifération cellulaire inhibée comme marqueur de bon pronostic.
- Identification de l'activité du complexe RB1/E2F1-3/DP comme marqueur de bon pronostic.
- Phénomène et voie connue dans le MM comme associée à une survie supérieure.
- Réactivation de la voie RB1 actuellement étudiée comme traitement du MM[15].
- Information pronostique non-redondante avec celles des données biocliniques.

Résultats soumis à Scientific Report

Conclusions

Méthode

- Approche par coloration de graphes permet d'identifier d'inférer un **profil moléculaire spécifique** à partir d'un **profil d'expression de gènes** et d'un **graphe de régulation**.
- Identification de marqueurs pronostiques.
- Possibilité de caractériser un nouvel individu.
- Estimation de l'impact d'une perturbation (non-montré)

Perspectives

- Élargissement sur d'autres voies moins étudiées.
- Identification des blocs du graphe interdépendants \Rightarrow Les composants
- Application sur la base PID entière.
- Application sur autres bases de données.

Merci de votre attention

Références I



M. Schena, D. Shalon, R. W. Davis, and P. O. Brown, "Quantitative Monitoring of Gene Expression Patterns with a Complementary DNA Microarray," *Science*, vol. 270, pp. 467–470, oct 1995.



T. Lenoir and E. Giannela, "The emergence and diffusion of DNA microarray technology.," *Journal of biomedical discovery and collaboration*, vol. 1, p. 11, jan 2006.



C. M. Perou, S. S. Jeffrey, M. van de Rijn, C. A. Rees, M. B. Eisen, D. T. Ross, A. Pergamenschikov, C. F. Williams, S. X. Zhu, J. C. Lee, D. Lashkari, D. Shalon, P. O. Brown, and D. Botstein, "Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers.," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 96, pp. 9212–7, aug 1999.



A. Subramanian, P. Tamayo, V. K. Mootha, S. Mukherjee, B. L. Ebert, M. A. Gillette, A. Paulovich, S. L. Pomeroy, T. R. Golub, E. S. Lander, and J. P. Mesirov, "Gene set enrichment analysis : a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles.," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, pp. 15545–50, Oct. 2005.



S. Thiele, L. Cerone, J. Saez-Rodriguez, A. Siegel, C. Guziolowski, and S. Klant, "Extended notions of sign consistency to relate experimental data to signaling and regulatory network topologies.," *BMC bioinformatics*, vol. 16, p. 345, jan 2015.



H. Avet-Loiseau, C. Li, F. Magrangeas, W. Gouraud, C. Charbonnel, J.-L. Harousseau, M. Attal, G. Marit, C. Mathiot, T. Facon, P. Moreau, K. C. Anderson, L. Campion, N. C. Munshi, and S. Minvielle, "Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma.," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 27, pp. 4585–90, Oct. 2009.



B. A. Walker, E. M. Boyle, C. P. Wardell, A. Murison, D. B. Begum, N. M. Dahir, P. Z. Proszek, D. C. Johnson, M. F. Kaiser, L. Melchor, L. I. Aronson, M. Scales, C. Pawlyn, F. Mirabella, J. R. Jones, A. Brioli, A. Mikulasova, D. A. Cairns, W. M. Gregory, A. Quartilho, M. T. Drayson, N. Russell, G. Cook, G. H. Jackson, X. Leleu, F. E. Davies, and G. J. Morgan, "Mutational Spectrum, Copy Number Changes, and Outcome : Results of a Sequencing Study of Patients With Newly Diagnosed Myeloma.," *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 33, pp. 3911–20, nov 2015.



F. Magrangeas, H. Avet-Loiseau, W. Gouraud, L. Lodé, O. Decaux, P. Godmer, L. Garderet, L. Voillat, T. Facon, a. M. Stoppa, G. Marit, C. Hulin, P. Casassus, M. Tiab, E. Voog, E. Randriamalala, K. C. Anderson, P. Moreau, N. C. Munshi, and S. Minvielle, "Minor clone provides a reservoir for relapse in multiple myeloma.," *Leukemia*, vol. 27, pp. 473–81, Feb. 2013.



G. J. Morgan, B. A. Walker, and F. E. Davies, "The genetic architecture of multiple myeloma.," *Nature reviews. Cancer*, vol. 12, pp. 335–48, may 2012.

Références II



C. F. Schaefer, K. Anthony, S. Krupa, J. Buchoff, M. Day, T. Hannay, and K. H. Buetow, "PID : the Pathway Interaction Database.," *Nucleic acids research*, vol. 37, pp. D674–9, Jan. 2009.



B. Klein, "Positioning NK-kappaB in multiple myeloma.," *Blood*, vol. 115, pp. 3422–4, Apr. 2010.



L. Chen, S. Wang, Y. Zhou, X. Wu, I. Entin, J. Epstein, S. Yaccoby, W. Xiong, B. Barlogie, J. D. Shaughnessy, and F. Zhan, "Identification of early growth response protein 1 (EGR-1) as a novel target for JUN-induced apoptosis in multiple myeloma.," *Blood*, vol. 115, pp. 61–70, jan 2010.



C. Gu, Y. Yang, R. Sompallae, H. Xu, V. S. Tompkins, C. Holman, D. Hose, H. Goldschmidt, G. Tricot, F. Zhan, and S. Janz, "FOXM1 is a therapeutic target for high-risk multiple myeloma.," *Leukemia*, dec 2015.



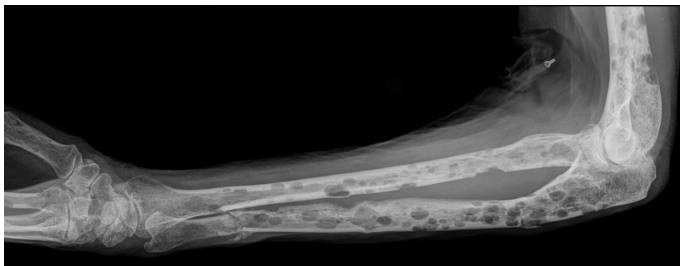
J. R. Nevins, "The Rb/E2F pathway and cancer.," *Human molecular genetics*, vol. 10, pp. 699–703, apr 2001.



R. Niesvizky, A. Z. Badros, L. J. Costa, S. A. Ely, S. B. Singhal, E. A. Stadtmauer, N. A. Haideri, A. Yacoub, G. Hess, S. Lentzsch, I. Spicka, A. A. Chanan-Khan, M. S. Raab, S. Tarantolo, R. Vij, J. A. Zonder, X. Huang, D. Jayabalan, M. Di Liberto, X. Huang, Y. Jiang, S. T. Kim, S. Randolph, and S. Chen-Kiang, "Phase 1/2 study of cyclin-dependent kinase (CDK)4/6 inhibitor palbociclib (PD-0332991) with bortezomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma.," *Leukemia & lymphoma*, vol. 8194, pp. 1–9, dec 2015.

Le myélome multiple (MM)

- Atteint les plasmocytes (moelle osseuse).
- 1% des cancers en France.
- Maladie incurable malgré les importantes avancées dans les traitements [6, 7].
- Importante hétérogénéité intra et inter individus [8, 9].
- Besoin d'améliorer la caractérisation des patients atteints.



Données d'expression

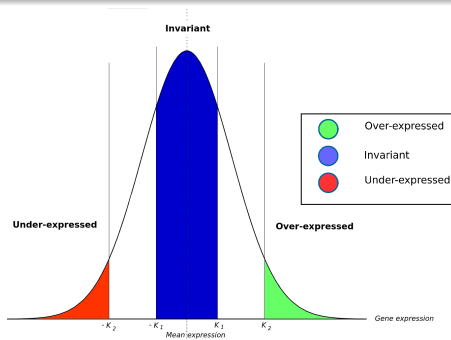
- Profils d'expression de gènes :
 - ▶ Puces Affymetrix à Exon.
 - ▶ Avec 50ng d'ARN à partir de cellules plasmatique CD138 purifiées.
- Profils d'expression de 611 individus dont :
 - ▶ 602 patients atteints de MM (**MC**).
 - ▶ 9 individus sains (**NPC**)
- Discrétisation pour identifier les gènes variants (+,-) et invariants (0) par rapport aux individus NPC.

Base de données

- Base de données NCI-PID (Pathway Interaction Database)[10].
 - ▶ 18154 nœuds (protéines, gènes, complexes, réactions, etc.) et 29936 arcs (activation, inhibition, complexation, transcription, etc.).
 - ▶ 634 gènes (précédés par un phénomène de transcription).

Discrétisation

Discrétisation de chaque gène basée sur l'expression moyenne chez les NPC.



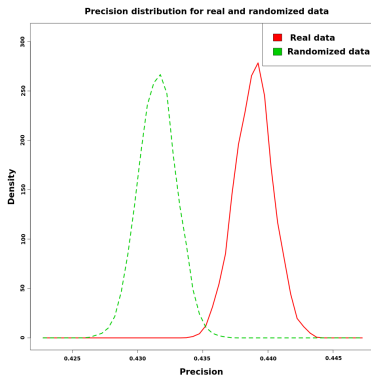
Prédictions

Prédictions pour les 611 individus de l'état des nœuds non-observés avec IGGY [5] : implémentation de la méthode en ASP (Answer Set Programming). Correction par Mcos.

Signes	Nœuds observés		Nœuds prédits	
	NPC (9)	MC (602)	NPC (9)	MC (602)
+	34 %	38 %	26 %	40 %
-	34 %	51 %	26 %	35 %
0	32 %	11 %	24 %	4 %
{+,-}	0 %	0 %	7 %	8 %
{-,0}	0 %	0 %	2	1 %
{+,0}	0 %	0 %	3 %	< 1 %
{+,-,0}	0 %	0 %	13 %	12 %
total (moyenne par ind.)	2195 (244)	222299 (369)	5589 (377)	373842 (252)

Validation des prédictions

- Prédiction de 50% des observations avec les 50% restantes.
- Comparaison avec des jeux d'observations randomisés (1000 *runs*).



- Précision obtenue de 0.44. (Précision théorique à 33%).
- Test de Student renvoie une p.valeur inf. à 2.2e-16.

Classification entre MC et NPC basée sur les prédictions

Réduction du nombre de couples

- Uniquement les couples avec les signes + et -.
- Uniquement les nœuds non-observés.

Classification supervisée : arbre de décision

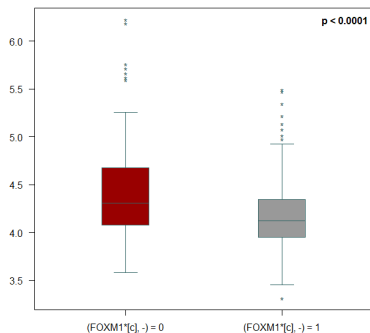
- Basée sur un arbre de décision.
- Poids des NPC augmenté par 67.
- Permet de contrebalancer la sur-représentation des MC.

Classification non-supervisée : fréquences

- Recherche de la fréquence de chaque couple (nœud,signe) chez NPC et MC.
- Comparaison de ces fréquences par un test de Fisher.
- Recherche des couples significativement sur-représentés chez les MC par rapport aux NPC.

FOXM1 : Validation de la prédiction

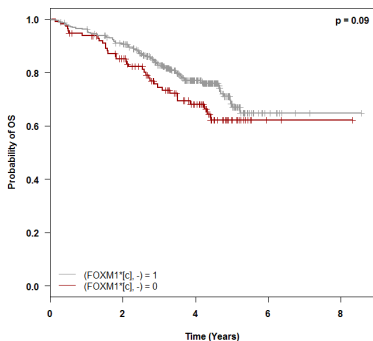
- Comparaison des patients avec et sans (FOXM1*[c],-) et leur niveaux de transcription de *FOXM1*.
- Test de Student renvoie une p.valeur inf. à 0.0001.
- Les patients avec une prédiction d'inhibition de FOXM1 ont un niveau de transcription de *FOXM1* plus faible que ceux sans.



FOX M1 : Facteur de survie ?

(FOX M1*[c],-)

- Comparaison des patients avec et sans (FOX M1*[c],-) et la durée de survie.
- Test du log-rank renvoie une p.valeur inf. à 0.1.
- Les individus ayant une prédiction de l'inhibition de la voie FOX M1 ont tendance à avoir une durée de survie plus importante.



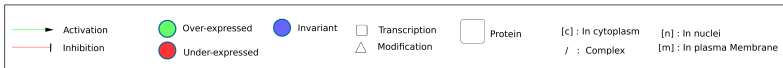
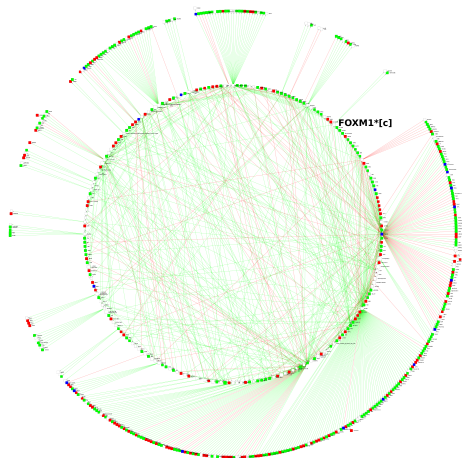
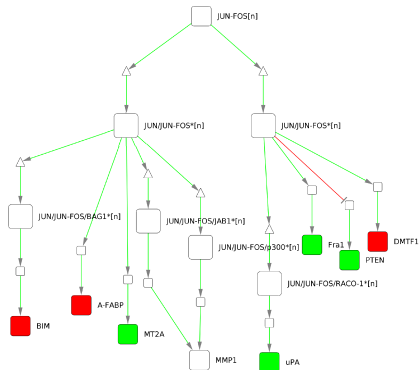


FIGURE : sous-graphes issus de JUN/FOS (gauche) et FOXM1 (droite) avec une coloration provenant d'un patient

